

PCT
WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)



(51) Internationale Patentklassifikation ⁵ : A61K 31/40, 9/70		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 94/26270 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 24. November 1994 (24.11.94)	
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP94/01280 (22) Internationales Anmeldedatum: 25. April 1994 (25.04.94)		(81) Bestimmungsstaaten: AU, CA, CZ, FI, HU, JP, KR, NO, NZ, PL, SL, SK, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).		
(30) Prioritätsdaten: P 43 14 976.6 6. Mai 1993 (06.05.93) DE		Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>		
(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME GMBH & CO. KG [DE/DE]; Irlicher Strasse 55, D-56567 Neuwied (DE).				
(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): LIST, Harald [DE/DE]; Schillerstrasse 7a, D-56567 Neuwied (DE).				
(74) Anwalt: FLACCUS, Rolf-Dieter; Sperlingsweg 32, D-50389 Wesseling (DE).				
(54) Titel: TRANSDERMAL THERAPEUTIC SYSTEMS FOR THE ADMINISTRATION OF SEROTONIN AGONISTS				
(54) Bezeichnung: TRANSDERMAL THERAPEUTISCHE SYSTEME ZUR VERABREICHUNG VON SEROTONINAGONISTEN				
(57) Abstract <p>The invention concerns a transdermal therapeutic system for the systemic administration of active substances, the system being characterized in that at least one of the active substances is a serotonin agonist selected from the indole derivatives, e.g. sumatriptan.</p>				
(57) Zusammenfassung <p>Die Erfindung bezieht sich auf ein transdermales therapeutisches System zur systemischen Verabreichung von Wirkstoffen, welches dadurch gekennzeichnet ist, daß mindestens einer der Wirkstoffe ein Serotoninagonist aus der Gruppe der Indolderivate z.B. Sumatriptan ist.</p>				

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	GA	Gabon	MR	Mauritanien
AU	Australien	GB	Verreichiges Königreich	MW	Malawi
BB	Barbados	GE	Georgien	NE	Niger
BE	Belgien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BI	Benin	IE	Irland	PL	Polen
BR	Brasilien	IT	Italien	PT	Portugal
BY	Belarus	JP	Japan	RO	Rumänien
CA	Kanada	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SI	Slowakei
CI	Côte d'Ivoire	KZ	Kasachstan	SK	Slowakei
CM	Kamerun	LJ	Liechtenstein	SN	Senegal
CN	China	LK	Sri Lanka	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
ES	Spanien	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	ML	Mali	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MN	Mongolei	VN	Vietnam

TRANSDERMAL THERAPEUTISCHE SYSTEME ZUR VERABREICHUNG VON SEROTONINAGONISTEN

Die vorliegende Erfindung betrifft transdermale therapeutische Systeme zur systemischen Verabreichung von Wirkstoffen, ein Verfahren zur seiner Herstellung und die Verwendung dieser Systeme zur Behandlung von Krankheiten.

Eine große Zahl an Menschen leidet unter Migränekopfschmerzen, deren Pathophysiologie noch nicht völlig geklärt ist: sowohl eine starke Dilatation von Blutgefäßen des Gehirns als auch eine perivaskuläre aseptische Entzündung im Bereich von Duraarterien werden als Ursachen angesehen. Für die Regulation des Gefäßtonus wird dem Neurotransmitter Serotonin (5-Hydroxytryptamin, 5-HT) eine Schlüsselrolle zugeschrieben.

Die Migräne ist häufig begleitet von Übelkeit und Erbrechen, Licht- und Geräuschempfindlichkeit. Beim Cluster-Kopfschmerz handelt es sich um sehr intensive, intervallartig auftretende einseitige Kopfschmerzen.

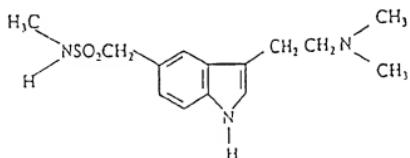
Die Therapie dieser Beschwerden besteht in der Gabe von schmerzlindernden Medikamenten (Analgetika wie z.B. ASS (Acetylsalicylsäure) oder Paracetamol) und/oder gefäßtonisierenden Substanzen (Dihydroergotamin), bei Übelkeit und Erbrechen vorzugsweise in Form von Injektionen oder rektalen Applikationen, aber auch als Dosier-Aerosol. Jedoch ist der Effekt dieser Behandlungsverfahren oft ungenügend - so ist z.B. die gefäßkonstriktorische Wirkung des Ergotamins nicht selektiv auf die Hirngefäße beschränkt und führt zu unerwünschten Nebenwirkungen.

2

Um die Häufigkeit von Migräneanfällen zu reduzieren, werden mit unterschiedlichem Erfolg prophylaktisch Betablocker, Calciumantagonisten, sowie 5-HT₂-Antagonisten eingesetzt.

Der zunächst naheliegend erscheinende Einsatz von Serotonin selbst zur Behandlung der Migräne ist therapeutisch nicht sinnvoll, da 5-HT auf unterschiedliche Organsysteme wirkt und zahlreiche, unerwünschte Begleiteffekte auftreten. Serotonin erhielt seinen Namen aufgrund der starken vasokonstriktorischen Wirkung. Serotoninmangel führt zu einer Gefäßdilatation, welche den Migränekopfschmerz bewirkt. Der Wirkungseintritt erfolgt über 5-HT₁-Rezeptoren im Bereich der Gefäßwände von Hirnarterien.

In den letzten Jahren wurde nun die chemische Struktur des Serotonins in vielfacher Weise modifiziert, wodurch sich Veränderungen der pharmakologischen Eigenschaften ergaben. So wurden Indolderivate synthetisiert, die eine selektive Tonisierung (Kontraktion) der Hirngefäße bewirken, verbunden mit einer schnellen Besserung der Symptome. Hierbei handelt es sich um sogenannte Serotoninagonisten mit besonderer Affinität zu 5-HT₁-Rezeptoren. Ein in diesem Zusammenhang in die Behandlung eingeführter Wirkstoff ist SUMATRIPTAN (INN) mit der Strukturformel



3- (2- (Dimethylamino)ethyl)- N- methyl- 1H- indol- 5- methansulfonamid

Die Synthese erfolgt gemäß dem britischen Patent 2 162 522.

Die pharmakologischen Erkenntnisse bezüglich des SUMATRIPTANS haben sich inzwischen in einer Reihe von Patenten niedergeschlagen, in denen orale, parenterale und intranasale sowie rektale Anwendungen beschrieben werden (z.B. DE 35 27 648, EP 503 440 und EP 500 086). Auf den Einsatz der Wirkstoffe in transdermalen therapeutischen Systemen wurde darin nicht Bezug genommen.

Nachteile bei der Verwendung von SUMATRIPTAN sind in der Pharmakokinetik begründet: die Halbwertszeit von SUMATRIPTAN nach subcutaner und oraler Applikation beträgt nur ca. 2 Stunden. Die Bioverfügbarkeit bei der oralen Applikation beträgt aufgrund des präsystemischen Metabolismus lediglich 14%, während sie bei subcutaner Injektion 96% beträgt. Aufgrund der kurzen Halbwertszeit von SUMATRIPTAN kann die Migränesymptomatik bald wieder auftreten und eine erneute Applikation erforderlich machen.

Nebenwirkungen können bei der Injektion als Brennen und Rötung an der Einstichstelle auftreten, bei oraler Verabreichung ist der bittere Geschmack durch einen Überzug der Tablette zu vermeiden. Allgemein wird auch ein vorübergehendes Hitze-, Druck-, Enge- oder Schweregefühl nach der Applikation von SUMATRIPTAN beobachtet. Bei subcutaner Injektion kann auch eine Konstriktion systemischer Arterien auftreten, was bei Patienten mit Bluthochdruck oder koronarer Herzkrankung zu beachten ist.

Der Erfindung liegt nun die Aufgabe zugrunde, eine Darreichungsform zu finden, welche die beschriebenen Nachteile vermeidet und die Effektivität des Wirkstoffes steigert.

Die oben gestellte Aufgabe wird daher gelöst durch ein transdermales therapeutisches System gemäß Anspruch 1, durch ein Verfahren zu seiner Herstellung gemäß Anspruch 13 sowie durch die erfindungsgemäße Verwendung gemäß Anspruch 14. Die Unteransprüche betreffen bevorzugte Ausführungsformen der Erfindung.

Die Erfindung bezieht sich auf ein transdermales therapeutisches System zur systemischen Verabreichung von Wirkstoffen, welches dadurch gekennzeichnet ist, daß mindestens einer der Wirkstoffe ein Serotoninagonist aus der Gruppe der Indolderivate und/oder dessen pharmazeutisch akzeptablen Salze ist. In einer besonders bevorzugten Ausführungsform wird als Wirkstoff SUMATRIPTAN (3- (2- (Dimethylamino)ethyl)- N- methyl- 1H- indol- 5- methansulfonamid) oder eines seiner Derivate eingesetzt.

Weiterhin betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Herstellung des transdermalen therapeutischen Systems zur systemischen Verabreichung von Wirkstoffen, wobei eine wirksame Menge mindestens eines Wirkstoffes in fester Form, in mikroverkapselter Form, in Lösung oder in Dispersion in das System eingebracht werden.

Folglich wird ein transdermales therapeutisches System eingesetzt, welches aufgrund transdermaler Absorption eine systemische Wirkung erzielt.

Ein therapeutisches System ist so definiert, daß es sich um eine arzneistoffenthaltende Vorrichtung bzw. eine Darreichungsform handelt, welche einen oder mehrere Arzneistoffe in vorausbestimmter Rate kontinuierlich über einen festgelegten Zeitraum an einen festgelegten Anwendungsort abgibt (zitiert nach Heilmann "Therapeutisches Systeme", Ferdinand- Enke- Verlag, Stuttgart 1984).

Die Vorteile eines TTS liegen in der kontinuierlichen Wirkstofffreisetzung, der verbesserten Pharmakodynamik einer Substanz mit kurzer Halbwertszeit, der gesteigerten Effizienz durch die Umgehung des First-Pass-Effektes der Leber, durch die Vermeidung der Belastung und der Risiken einer intravenösen Behandlung, Vermeidung von Nebenwirkungen im Bereich des Gastrointestinaltraktes bei oraler Medikation und der guten Akzeptanz beim Patienten. Resorptionsspitzen mit der Gefahr systemischer Nebenwirkungen werden vermieden. Im Vergleich zur sonst manchmal mehrfach erforderlichen Applikation ist eine Reduzierung der Gesamtdosis möglich.

Die bei Migräne typischerweise auftretende Übelkeit und Erbrechen lassen eine orale Applikation des Wirkstoffes nicht zu, so daß auch aus dieser Sicht die Verabreichung mittels eines transdermalen therapeutischen Systems große Vorteile bietet. Dabei sind verschiedene Ausgestaltungen eines TTS möglich, wie sie dem heutigen Stand der Technik entsprechen.

Die technische Umsetzung von transdermalen therapeutischen Systemen ist auf der Basis folgender prinzipieller Lösungen möglich, die auch zu entsprechenden Produkten auf dem Markt geführt haben:

1. Membrangesteuerte Systeme

2. Matrixgesteuerte Systeme.

Ziel der Systeme ist es, eine kontrollierte, im allgemeinen konstante Wirkstofffreisetzung über einen definierten Zeitraum zu gewährleisten.

Für Pflaster als membrangesteuertes System sei beispielhaft auf die US-Patente 3 742 951, 3 797 494, 3 996 934 und 3 031 894 hingewiesen. Diese Pflaster bestehen grundsätzlich aus einer Rückschicht, die eine der Oberflächen darstellt, einer für den Wirkstoff durchlässigen Haftklebeschicht, die die andere Oberfläche darstellt und letztlich einem Reservoir, das den Wirkstoff zwischen den beiden die Oberflächen bildenden Schichten enthält.

Alternativ dazu kann der Wirkstoff auch in einer Vielzahl von Mikrokapseln enthalten sein, die innerhalb einer für den Wirkstoff durchlässigen Haftklebeschicht verteilt sind. In diesem Fall kann das Kapselmaterial auch als Steuer-membran wirken.

Ein Pflaster als matrixkontrolliertes System (also mit Matrix-Diffusions-Steuerung) wird z.B. in DE-PS 33 15 272 beschrieben. Es besteht aus einer undurchlässigen Rückschicht, einem damit verbundenen, besonders

aufgebauten Reservoir aus einer Polymermatrix, das den Wirkstoff gegebenenfalls in einer Konzentration oberhalb der Sättigungskonzentration enthält, einer mit dem Reservoir verbundenen, für den Wirkstoff durchlässigen Haftklebeschicht, wobei eine die Haftklebeschicht abdeckende, zum Gebrauch wieder ablösbare Schutzschicht vorhanden sein kann. Ist die Reservoirmatrix selbst schon haftklebend, so kann auf die zusätzliche Haftklebeschicht verzichtet werden.

Gemäß einer besonderen Ausführung umfaßt das TTS als matrixkontrolliertes System in Pflasterform eine Rückschicht, ein damit verbundenes Wirkstoffreservoir mit einer die Abgabe der Wirkstoffe steuernden Polymermatrix und eine für Wirkstoffe durchlässige Haftklebeschicht zur Befestigung des Systems auf der Haut.

Auch erweist sich vornehmlich das TTS, welches in seinem Wirkstoffreservoir die Wirkstoffe in einer Konzentration oberhalb der Sättigungskonzentration enthält, als hervorragend geeignet, das der Erfindung gestellte Problem zu lösen.

In einer besonderen Ausführungsform der Erfindung kann das transdermale therapeutische System zur systemischen Verabreichung von Wirkstoffen als Wirkstoff SUMATRIPTAN (3- (2- (Dimethylamino)ethyl)- N- methyl- 1H- indol- 5- methansulfonamid) oder eines seiner Derivate enthalten.

Vorzugsweise kann ein TTS verwendet werden, welches eine von der Haftklebeschicht ablösbare Schutzschicht enthält. Als besonders geeignet zeigte sich das erfindungsgemäße TTS in Pflasterform bei Verwendung einer undurchlässigen Rückschicht.

Die Dosierung von SUMATRIPTAN bzw. einem anderen pharmakologisch akzeptablen Indolderivat muß so gewählt werden, daß während des vorgesehenen Anwendungszeitraums der effektive Serumspiegel erreicht werden. Für SUMATRIPTAN liegen diese Serumspiegel um 50 bis 70 Mikrogramm pro Liter.

Diese TTS werden verwendet zur Herstellung eines gebrauchsfertigen Arzneimittels. Dazu bedarf es der Festlegung von Parametern wie z.B. Wirkstoffwahl, Dosis, Steuerung der Freisetzung und Freisetzungsrate, Zusammensetzung des Reservoirs und Zusatz von Hilfsmitteln.

Als Hilfsmittel kann der Zusatz von mindestens einem Vertreter der Penetrationsverbesserer, Alterungsschutzmittel, Stabilisatoren, Trägerstoffe, durchblutungsfördernder Mittel und Füllstoffe umfassenden Gruppe sinnvoll sein. Als Penetrationsverbesserer kommen Carbonsäuren wie Octansäure, Stearinsäure, Ölsäure etc. in Frage. Die Verwendung der oben genannten Zusätze, welche u.a. von der Art der Wirkstoffe abhängt, sind dem Fachmann bekannt.

Auch kann ein weiteres Prinzip zur Verbesserung der Permeation von Wirkstoffen durch die Haut berücksichtigt werden, nämlich die Anwendung von elektrischem Strom (Iontophorese). Die Wirkstoffe können in unterschiedlicher Form (fest, in Lösung, in Dispersion) in ein TTS eingebracht werden, sie können auch mikroverkapselt vorliegen. Der Gehalt eines derartigen Verabreichungssystems an SUMATRIPTAN liegt vorzugsweise zwischen 10 bis 200 Milligramm.

Dabei zeigt sich, daß das erfindungsgemäße TTS zur systemischen Verabreichung von Wirkstoffen sich besonders zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Migräne und Cluster-Kopfschmerzen eignet.

Schließlich kann es sinnvoll sein, Serotoninagonisten mit einem anderen Wirkstoff zu kombinieren - mit dem Ziel einer Wirkungspotenzierung, gegebenenfalls aber auch Reduzierung der Einzeldosen (z.B. mit Analgetika, Antimimetika, Psychopharmaka oder Sedativa).

P A T E N T A N S P R Ü C H E

1. Transdermales therapeutisches System zur systemischen Verabreichung von Wirkstoffen, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens einer der Wirkstoffe ein Serotoninagonist aus der Gruppe der Indolderivate und/oder dessen pharmazeutisch akzeptablen Salze ist.
2. Transdermales therapeutisches System zur systemischen Verabreichung von Wirkstoffen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff SUMATRIPTAN (3-(2-(Dimethylamino)ethyl)-N-methyl-1H-indol-5-methansulfonamid) oder eines seiner Derivate ist.
3. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß Serotoninagonisten und/oder deren pharmazeutisch akzeptablen Salze mit weiteren Wirkstoffen kombiniert sind.
4. Transdermales therapeutisches System nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß es in Pflasterform vorliegt und eine Rückschicht, ein damit verbundenes Wirkstoffreservoir, bei Abwesenheit anderer Steuermechanismen eine die Abgabe des Wirkstoffs steuernde Membran und eine Haftklebeeinrichtung zur Befestigung des Systems auf der Haut umfaßt.
5. Transdermales therapeutisches System zur systemischen Verabreichung von Wirkstoffen nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens einer der Wirkstoffe in mikroverkapselter Form vorliegt.
6. Transdermales therapeutisches System zur systemischen Verabreichung von Wirkstoffen nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Kapselwand oder das Kapselmaterial als Membran ausgebildet ist.

7. Transdermales therapeutisches System zur systemischen Verabreichung von Wirkstoffen nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß es eine von der Haftklebeschicht ablosbare Schutzschicht enthält.
8. Transdermales therapeutisches System zur systemischen Verabreichung von Wirkstoffen nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Rückschicht für die Bestandteile des Reservoirs undurchlässig ist.
9. Transdermales therapeutisches System zur systemischen Verabreichung von Wirkstoffen nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß das Wirkstoffreservoir die Wirkstoffe in einer Konzentration oberhalb der Sättigungskonzentration enthält.
10. Transdermales therapeutisches System zur systemischen Verabreichung von Wirkstoffen nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß es 10 bis 200 mg SUMATRIPTAN enthält.
11. Transdermales therapeutisches System zur systemischen Verabreichung von Wirkstoffen nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß es mindestens ein Hilfsmittel der Penetrationsverbesserer, Alterungsschutzmittel, Stabilisatoren, Trägerstoffe, durchblutungsfördernde Mittel und Füllstoffe umfassenden Gruppe enthält.
12. Transdermales therapeutisches System zur systemischen Verabreichung von Wirkstoffen nach Anspruch 18, gekennzeichnet durch Verwendung von elektrischem Strom als Penetrationsverbesserer.
13. Verfahren zur Herstellung des transdermalen therapeutischen Systems zur systemischen Verabreichung von Wirkstoffen nach einem der Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß eine wirksame Menge mindestens eines Wirkstoffes in fester Form, in mikroverkapselter Form, in Lösung oder in Dispersion in das System eingebracht werden.

14. Verwendung des transdermalen therapeutischen Systems zur systemischen Verabreichung von Wirkstoffen nach einem der Ansprüche 1 bis 13 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Migräne und Cluster-Kopfschmerzen.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. onal Application No
PCT/EP 94/01280A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 5 A61K31/40 A61K9/70

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 5 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP,A,0 503 440 (GLAXO) 16 September 1992 cited in the application see the whole document ---	1,2,4-6, 13,14
A	GB,A,2 162 522 (GLAXO) 5 February 1986 cited in the application see claims 1-9 see page 2, line 30 - line 36 ---	1-3,13, 14
A	WO,A,92 00103 (BEECHAM) 9 January 1992 see claims 1-5,8-10 see page 3, line 18 ---	1-3,13, 14
A	US,A,3 996 934 (A.ZAFFARONI) 14 December 1976 cited in the application see claims ---	4,7-9,11
		-/-

 Further documents are listed in the continuation of box C. Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubt on priority (claims) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search 18 July 1994	Date of mailing of the international search report 22.07.94
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl. Fax (+ 31-70) 340-3016	Authorized officer Scarpioni, U

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l Application No
PCT/EP 94/01280

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US,A,3 742 951 (A.ZAFFARONI) 3 July 1973 cited in the application see claims -----	4,7-9,11
P,A	US,A,5 288 498 (T.H.STANLEY) 22 February 1994 see claims 1-3,8-14,154 see column 7, line 45 - line 49 & WO,A,91 03236 (UNIVERSITY OF UTAH RESEARCH FOUNDATION) 21 March 1991 -----	1-11,14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int'l. Appl. No.
PCT/EP 94/01280

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP-A-0503440	16-09-92	AU-A-	1326492	06-10-92
		BE-A-	1005086	13-04-93
		WO-A-	9215295	17-09-92
		FR-A-	2673538	11-09-92
		GB-A-	2254784	21-10-92
		NL-A-	9200423	01-10-92
		NZ-A-	241873	27-06-94

GB-A-2162522	05-02-86	AT-B-	386196	11-07-88
		AU-B-	573878	23-06-88
		AU-A-	4568985	06-02-86
		BE-A-	903006	03-02-86
		CA-A-	1241004	23-08-88
		CH-A-	666026	30-06-88
		DE-A, C	3527648	13-02-86
		FR-A, B	2568571	07-02-86
		JP-B-	6023197	30-03-94
		JP-A-	61047464	07-03-86
		LU-A-	86032	18-02-86
		NL-A-	8502171	03-03-86
		SE-B-	452460	30-11-87
		SE-A-	8503680	02-02-86
		SU-A-	1498386	30-07-89
		US-A-	5037845	06-08-91

WO-A-9200103	09-01-92	AU-A-	8072691	23-01-92

US-A-3996934	14-12-76	NONE		

US-A-3742951	03-07-73	NONE		

US-A-5288498	22-02-94	US-A-	4671953	09-06-87
		AU-B-	642664	28-10-93
		AU-A-	6337190	08-04-91
		EP-A-	0490944	24-06-92
		JP-T-	5500058	14-01-93
		WO-A-	9103236	21-03-91
		US-A-	5132114	21-07-92
		US-A-	5288497	22-02-94
		CA-A-	1271421	10-07-90

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int'l. Appl. No.

PCT/EP 94/01280

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US-A-5288498		EP-A, B 0200490 EP-A- 0487520 EP-A- 0490891 EP-A- 0404205 US-A- 4863737 US-A- 4885173 WO-A- 9103099 WO-A- 9103234 US-A- 5122127	05-11-86 03-06-92 24-06-92 27-12-90 05-09-89 05-12-89 07-03-91 21-03-91 16-06-92

WO-A-9103236	21-03-91	US-A- 5288498 AU-B- 642664 AU-A- 6337190 EP-A- 0490944 JP-T- 5500058	22-02-94 28-10-93 08-04-91 24-06-92 14-01-93

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 94/01280

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 5 A61K31/40 A61K9/70

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK.

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationsmotive)
IPK 5 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationale Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP,A,0 503 440 (GLAXO) 16. September 1992 in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument ---	1,2,4-6, 13,14
A	GB,A,2 162 522 (GLAXO) 5. Februar 1986 in der Anmeldung erwähnt siehe Ansprüche 1-9 siehe Seite 2, Zeile 30 - Zeile 36 ---	1-3,13, 14
A	WO,A,92 00103 (BEECHAM) 9. Januar 1992 siehe Ansprüche 1-5,8-10 siehe Seite 3, Zeile 18 ---	1-3,13, 14
A	US,A,3 996 934 (A.ZAFFARONI) 14. Dezember 1976 in der Anmeldung erwähnt siehe Ansprüche ---	4,7-9,11
		-/-

<input checked="" type="checkbox"/>	Weitere Veröffentlichungen und der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen	<input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :		
“A” Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist		“T” Später Veröffentlichung, die nach dem internationalem Anmeldedatum vor dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit dem Anmeldedatum nicht konsolidiert, sondern mit dem Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
“E” älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist		“X” Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erweiterte Weise als geistige Tätigkeit betrachtet werden
“L” Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die Veröffentlichungsinhalte einen anderen Recherchenden im gleichen Veröffentlichungsbereich belegt werden soll oder die auf einem anderen besonderen Grund angegraben ist (wie ausgeführt)		“Y” Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderische Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
“O” Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht		“Z” Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist
“P” Veröffentlichung, die vor dem internationalem Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist		

1 Datum des Abschlusses der internationale Recherche

18. Juli 1994

Anmeldedatum des internationales Rechercheberichts

22.07.94

Name und Postanschrift der internationale Recherchebehörde

Europäisches Patentamt, P.O. 5818 Patentaan 2
NL - 2230 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl
Fax: (+31-70) 340-3016

Bewillmächtigter Bediensteter

Scarpone, U

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Int. nationales Aktenzeichen
PCT/EP 94/01280

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	US,A,3 742 951 (A.ZAFFARONI) 3. Juli 1973 in der Anmeldung erwähnt siehe Ansprüche -----	4,7-9,11
P,A	US,A,5 288 498 (T.H.STANLEY) 22. Februar 1994 siehe Ansprüche 1-3,8-14,154 siehe Spalte 7, Zeile 45 - Zeile 49 & WO,A,91 03236 (UNIVERSITY OF UTAH RESEARCH FOUNDATION) 21. März 1991 -----	1-11,14

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Int. nationales Aktenzeichen

PCT/EP 94/01280

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP-A-0503440	16-09-92	AU-A- 1326492 BE-A- 1005086 WO-A- 9215295 FR-A- 2673538 GB-A- 2254784 NL-A- 9200423 NZ-A- 241873	06-10-92 13-04-93 17-09-92 11-09-92 21-10-92 01-10-92 27-06-94
GB-A-2162522	05-02-86	AT-B- 386196 AU-B- 573878 AU-A- 4568985 BE-A- 903006 CA-A- 1241004 CH-A- 666026 DE-A, C 3527648 FR-A, B 2568571 JP-B- 6023197 JP-A- 61047464 LU-A- 86032 NL-A- 8502171 SE-B- 452460 SE-A- 8503680 SU-A- 1498386 US-A- 5037845	11-07-88 23-06-88 06-02-86 03-02-86 23-08-88 30-06-88 13-02-86 07-02-86 30-03-94 07-03-86 18-02-86 03-03-86 30-11-87 02-02-86 30-07-89 06-08-91
WO-A-9200103	09-01-92	AU-A- 8072691	23-01-92
US-A-3996934	14-12-76	KEINE	
US-A-3742951	03-07-73	KEINE	
US-A-5288498	22-02-94	US-A- 4671953 AU-B- 642664 AU-A- 6337190 EP-A- 0490944 JP-T- 5500058 WO-A- 9103236 US-A- 5132114 US-A- 5288497 CA-A- 1271421	09-06-87 28-10-93 08-04-91 24-06-92 14-01-93 21-03-91 21-07-92 22-02-94 10-07-90

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Int. nationales Aktenzeichen

PCT/EP 94/01280

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US-A-5288498		EP-A, B 0200490	05-11-86
		EP-A- 0487520	03-06-92
		EP-A- 0490891	24-06-92
		EP-A- 0404205	27-12-90
		US-A- 4863737	05-09-89
		US-A- 4885173	05-12-89
		WO-A- 9103099	07-03-91
		WO-A- 9103234	21-03-91
		US-A- 5122127	16-06-92
<hr/>			
WO-A-9103236	21-03-91	US-A- 5288498	22-02-94
		AU-B- 642664	28-10-93
		AU-A- 6337190	08-04-91
		EP-A- 0490944	24-06-92
		JP-T- 5500058	14-01-93
<hr/>			